

## Генотипическое разнообразие вируса гепатита С среди больных туберкулезом в Томской области

К. А. Свириной<sup>1</sup>, О. Г. Половкова<sup>2</sup>, Е. С. Федорова<sup>2</sup>, М. Н. Камалов<sup>2</sup>,  
А. С. Железнова<sup>1</sup>, М. Ю. Карташов<sup>\*1</sup>

<sup>1</sup>ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, р. п. Кольцово

<sup>2</sup>ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр», г. Томск

### Резюме

**Актуальность.** Больные туберкулезом (ТБ) люди входят в группу повышенного риска заболеваемости парентеральными вирусными гепатитами, в том числе гепатитом С (ГС). Гепатит С у больных туберкулезом часто можно выявить только в результате лабораторных исследований. Некоторые из противотуберкулезных препаратов имеют выраженный гепатотоксический эффект, что может приводить к тяжелым поражениям печени, особенно при сочетанной инфекции ТБ и ВГС. **Цель.** Определение генотипического разнообразия и молекулярно-генетическая характеристика изолятов ВГС, выделенных от пациентов, инфицированных туберкулезом, в Томской области. **Материалы и методы.** Исследование проведено на 117 образцах сывороток/плазмы крови, полученных от пациентов, инфицированных туберкулезом. Выявленные изоляты ВГС генотипировали путем амплификации фрагмента гена core в двухраундовой ПЦР с последующим определением нуклеотидных последовательностей полученных ампликонов. Вирусную нагрузку определяли методом количественной ОТ-ПЦР. **Результаты и обсуждение.** Выявлено следующее распределение субтипов в изучаемой выборке: 1b (47,0%; 95% ДИ: 38,2–56,0), 3a (32,5%; 95% ДИ: 24,7–41,3), 1a (18,0%; 95% ДИ: 12,1–25,8) и рекомбинант 2k/1b (2,5%; 95% ДИ: 0,9–7,2). Среди вариантов субтипа 1b установлены полиморфизмы в гене core, ассоциированные с устойчивостью к лечению интерферонами: среди 35 изолятов обнаружена мутация L91M (63,6%; 95% ДИ: 50,4–75,0), у 19 изолятов – замены в позиции R70Q/H (34,6%; 95% ДИ: 23,4–47,7). Обе замены обнаружены у 11 изолятов (20,0%; 95% ДИ: 11,5–32,3). Различий в распределении субтипов между четырьмя возрастными группами (младше 36, 36–40, 41–45, старше 45) не обнаружено. Выявлены достоверные различия ( $\chi^2$  Пирсона = 9,38;  $p = 0,025$ ) в распределении субтипов между обследованными мужчинами и женщинами. У мужчин преобладал субтип 1b, у женщин – субтип 3a, и практически не было инфицированных с субтипом 1a, в отличие от пациентов мужского пола. **Заключение.** Исследование ВГС среди инфицированных туберкулезом важно для выбора наиболее подходящей тактики лечения пациентов, профилактики осложнений микст-инфицирования, а также для планирования и реализации профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** вирус гепатита С, гепатит С, туберкулез, микст-инфицирование, генотипирование  
Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Свириной К. А., Половкова О. Г., Федорова Е. С. и др. Генотипическое разнообразие вируса гепатита С среди больных туберкулезом в Томской области. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2025;24(1):42-49. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2025-24-1-42-49>

### Genotypic Diversity of Hepatitis C Virus in Tuberculosis Patients in the Tomsk Region

KA Svirin<sup>1</sup>, OG Polovkova<sup>2</sup>, ES Fedorova<sup>2</sup>, MN Kamalov<sup>2</sup>, AS Zheleznova<sup>1</sup>, MYu Kartashov<sup>\*\*1</sup>

<sup>1</sup> State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR, Koltsovo, Russia

<sup>2</sup> Tomsk Phthisiopulmonological Medical Center", Tomsk, Russia

### Abstract

**Relevance.** People with tuberculosis (TB) are at an increased risk of spreading parenteral viral hepatitis, including hepatitis C virus (HCV). Hepatitis C in tuberculosis patients can often be detected only as a result of laboratory tests. Some of the anti-tuberculosis drugs have a pronounced hepatotoxic effect, which can lead to severe liver damage, especially in cases of combined TB and HCV infection. **Aim.** Determination of genotypic diversity and molecular genetic characteristics of HCV isolates isolated from patients infected with tuberculosis in the Tomsk region. **Materials and methods.** The study was conducted on 117 blood serum/plasma samples obtained from patients infected with tuberculosis. The identified HCV isolates were genotyped by amplifying a fragment of the core gene in two-round PCR followed by determination of the nucleotide sequences of the resulting amplicons. Viral load was determined by quantitative RT-PCR. **Results and discussion.** The following distribution of subtypes in the studied sample was revealed: 1b (47.0%; 95% CI: 38.2–56.0), 3a (32.5%; 95% CI: 24.7–41.3), 1a (18.0%; 95% CI: 12.1–25.8) and recombinant 2k/1b (2.5%; 95% CI: 0.9–7.2). Among the variants of subtype 1b, polymorphisms in the core gene were identified, associated with

\* Для переписки: Карташов Михаил Юрьевич, к. б. н., зав. сектором молекулярной диагностики ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, 630559, Новосибирская обл., р. п. Кольцово, д. 6Б, кв. 61. +7 (923) 419-31-92, [mikkartash@yandex.ru](mailto:mikkartash@yandex.ru). © Свириной К. А. и др.

\*\* For correspondence: Kartashov Mikhail Yurevich, PhD (Biol.), Head of molecular diagnostics sector State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR, 6B-61 Koltsovo, Novosibirsk region, 630559, Russia. +7 (923) 419-31-92, [mikkartash@yandex.ru](mailto:mikkartash@yandex.ru). © Svirin KA, et al.

resistance to interferon treatment: among 35 isolates, the L91M mutation was detected (63.6%; 95% CI: 31.4–56.7), substitutions at position R70Q were detected in 19 isolates /H (34.6%; 95% CI: 7.6–26.1). Both substitutions were found in 11 isolates (20.0%; 95% CI: 11.5–32.3). No differences were found in the distribution of subtypes between the four age groups (under 36, 36–40, 41–45, over 45). Significant differences were revealed (Pearson's  $\chi^2 = 9.38$ ;  $p = 0.025$ ) in the distribution of subtypes between the examined men and women. In men, subtype 1b predominated, in women, subtype 3a predominated and there were practically no people infected with subtype 1a, unlike male patients. **Conclusion.** HCV research among tuberculosis-infected people is important for choosing the most appropriate treatment tactics for patients, preventing complications of co-infection, as well as for planning and implementing preventive measures.

**Keywords:** hepatitis C virus, hepatitis C, tuberculosis, coinfection, genotyping  
No conflict of interest to declare.

**For citation:** Svirin KA, Polovkova OG, Fedorova ES, et al. Genotypic Diversity of Hepatitis C Virus in Tuberculosis Patients in the Tomsk Region. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2025;24(1):42-49 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2025-24-1-42-49>

## Введение

Туберкулез (ТБ) представляет одну из важных проблем здравоохранения в мире среди инфекционных заболеваний и входит в число лидеров по уровню смертности. По данным ВОЗ, в 2021 г. в мире было зарегистрировано около 10 млн новых случаев инфицирования вирусом туберкулеза (ВТБ), и умерли от ТБ 1,6 млн человек. Без лечения уровень смертности может достигать 50% в течение 5 лет [1]. Наиболее подвержены ТБ люди с ослабленным иммунитетом (дети, пожилые люди, больные СПИДом, недоедающие, испытывающие частые переохлаждения, страдающие алкоголизмом, наркоманы, лица без определенного места жительства, находящиеся в местах лишения свободы, мигранты и беженцы). С начала 2015 г. в России заболеваемость и смертность от ТБ снизилась на 42% и 56% соответственно, однако ТБ остается важной медико-социальной проблемой. В 2022 г. было зарегистрировано около 55 тыс. вновь выявленных случаев заражения ТБ, и умерли примерно 7 тысяч человек [2].

Гепатит С (ГС) – опасное заболевание, вызывающее развитие цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). По оценкам ВОЗ, во всем мире хроническим гепатитом С страдают более 58 млн человек и только 20 млн (35%) из них знают о своем диагнозе, причем только каждый седьмой из них получает хоть какую-то противовирусную терапию. В 2022 г. в мире от гепатита С умерло приблизительно 242 тыс. человек (главным образом от ЦП и ГЦК), а число первично инфицированных составило примерно 1 млн человек [3]. В России насчитывается около 2,3 млн больных хроническим гепатитом С, заболеваемость в 2023 году составила 46 406 вновь выявленных случаев [О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. – 364 с.]

Во время многочисленных парентеральных вмешательств при лечении ТБ может происходить инфицирование ВГС. Очень часто при микст-инфекции ВГС и ТБ гепатит С протекает в «скрытой»

форме, что затрудняет раннее выявление инфекции [5,6].

Предполагается, что ВГС может способствовать заражению различными инфекциями, в том числе ТБ, вследствие развития дисфункции печени, приводящей к ослаблению иммунитета (дисфункции лимфоцитов и макрофагов, снижение продукции цитокинов, ФНО- $\alpha$ ) [7]. Наиболее высокая распространенность ВГС среди инфицированных ТБ наблюдается в странах Восточной Европы и Центральной Азии [8,9].

Наиболее часто используемые лекарственные препараты для лечения туберкулеза — это изониазид, рифампицин, пиперазинид, этамбутол, стрептомицин. Применение этих препаратов связано с большим количеством побочных эффектов, одним из которых является лекарственное поражение печени (ЛПП). Частота ЛПП колеблется от 2% до 28% после использования противотуберкулезных лекарственных средств при моноинфекции ТБ [10].

В большом количестве исследований было показано, что гепатотоксичность противотуберкулезных лекарственных препаратов выше среди людей ко-инфицированных (ТБ/ВГС), чем у моноинфицированных (ТБ) [10,11]. В одной из работ риск развития ЛПП у пациентов ТБ/ВГС составил 31,7 %, что значительно выше по сравнению с контрольной группой (10%). При присоединении к ТБ и ВГС вируса гепатита В риск ЛПП повышался до 75% [10]. Схожие результаты описаны и в другом исследовании, где риск развития ЛПП был в 5 раз выше в группе с ко-инфекцией ВГС/ТБ, по сравнению с контрольной группой (только ТБ). Если пациенты с ТБ были инфицированы ВГС и ВИЧ, то риск ЛПП увеличивался в 14,4 раза [11].

Раньше пациентам с микст-инфекцией ТБ/ВГС не рекомендовалось лечение гепатита С до окончания лечения ТБ из-за иммуносупрессивного действия ИФН- $\alpha$ , который может увеличить вирулентность *M. tuberculosis* [9,12]. На данный момент на смену устаревшей схеме лечения ВГС, состоящей из рибавирина и ИФН- $\alpha$ , пришли новые противовирусные препараты прямого действия (ПППД).

Генотипическая характеристика ВГС во многом определяет развитие клинической картины ви-

## Original Articles

русной инфекции. Известно, что тяжелое течение заболевания с развитием ГЦК наиболее часто ассоциировано с субтипом 1b. У пациентов, инфицированных генотипом 3, гораздо чаще наблюдаются более интенсивные темпы прогрессирования фиброза печени. Определение генотипа ВГС важно и при выборе рациональной противовирусной терапии. При назначении лечения с применением интерферона- $\alpha$  и рибавирина лучший ответ наблюдается у пациентов, инфицированных генотипами 2 или 3, по сравнению с пациентами, инфицированными генотипом 1.

В своей работе Russell R. Kempker, et al. [8] описывают возможные лекарственные взаимодействия ПППД и противотуберкулезных препаратов и выделяют возможные комбинации для лечения ТБ и ВГС, однако взаимодействие лекарственных средств для лечения этих двух инфекций все еще не до конца изучено.

Туберкулез часто развивается на фоне заболеваний, которые приводят к нарушению функций органов и систем, что отягощает общий патологический процесс. У пациентов, инфицированных одновременно туберкулезом и ВГС, лечение коморбидных состояний часто влечет за собой вынужденную полипрагмазию, развитие лекарственных осложнений и неудач в лечении. В отечественной литературе достаточно хорошо представлены результаты изучения социально-возрастного статуса, особенностей клинической картины, а также эффективности лечения больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Однако данных об исследованиях, касающихся ВГС-инфицированных ТБ пациентов, крайне мало.

**Цель исследования** – определение генотипического разнообразия и молекулярно-генетическая характеристика изолятов ВГС, выделенных от пациентов, инфицированных туберкулезом, в Томской области.

### Материалы и методы

Исследовались 117 образцов сывороток/плазмы крови от инфицированных туберкулезом пациентов, проживающих на территории Томской области, у которых были обнаружены РНК ВГС. Участвовавшие в исследовании пациенты: 91 (77,7%) мужчина и 26 (22,3%) женщин, средний возраст обследуемых составил  $41,9 (\pm 5,9)$  года. Обследуемые были равномерно разделены на 4 возрастные группы (младше 36 лет, 36–40, 41–45, старше 45). Исследование было проведено с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности, комплект документов был утвержден Этическим комитетом ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (протокол № 5 от 21.07.2022).

Выделение нуклеиновых кислот из клинического материала проводили, используя коммерческий набор «РИБО-преп» («АмплиСенс®», Россия). Для получения комплементарной ДНК (кДНК) на матрице экстрагированной РНК использовали коммер-

ческий набор «РЕВЕРТА-L» («АмплиСенс®», Россия). Наличие РНК ВГС подтверждали методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени с использованием набора реагентов HCV-FL («АмплиСенс®», Россия). Также в образцах определяли вирусную нагрузку (количество копий вируса в мл) методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени коммерческим набором реагентов HCV-Монитор-FL («АмплиСенс®», Россия). Образцы генотипировали путем амплификации фрагмента гена *core* в двухраундовой ПЦР с последующим определением нуклеотидных последовательностей полученных ампликонов. Наличие возможных рекомбинантных форм 2k/1b подтверждали дополнительным секвенированием фрагмента гена NS5B. ПЦР-продукты секвенировали методом Сенгера с помощью набора реагентов Applied Biosystems™ BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific, США) и проведением капиллярного электрофореза с помощью автоматического секвенатора «3500 Genetic Analyzer» («Applied Biosystems»). Полученные хроматограммы анализировали в программе UGENE v. 50.0 (Unipro, Россия). Выравнивание нуклеотидных последовательностей осуществляли с помощью алгоритма ClustalW в программе MEGA XI (Pennsylvania State University, США). Реконструкцию филогенетических событий проводили методом максимального правдоподобия (Maximum Likelihood) с использованием модели эволюции Tamura-Nei. В качестве показателя устойчивости ветвей использовался индекс бутстреп-поддержки при 500 репликациях.

Статистическую обработку проводили, используя пакет программ Statistica 10 (StatSoft, США). Средние значения оценивали с учетом 95% ДИ по методу Клоппера-Пирсона. Для количественных признаков нормальность распределения выборки оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Так как данные не подчинялись закону нормального распределения, были определены медиана и квартили. Для выявления достоверных различий в случае множественных сравнений использовали критерий Краскела-Уоллиса. Достоверные различия качественных признаков в случае попарных и множественных сравнений оценивались с помощью критерия  $\chi^2$  (критерий согласия Пирсона). Достоверность различий считали значимой при  $p < 0,05$ .

Полученные в работе нуклеотидные последовательности депонированы в международную базу GenBank под номерами OR205923–OR206046.

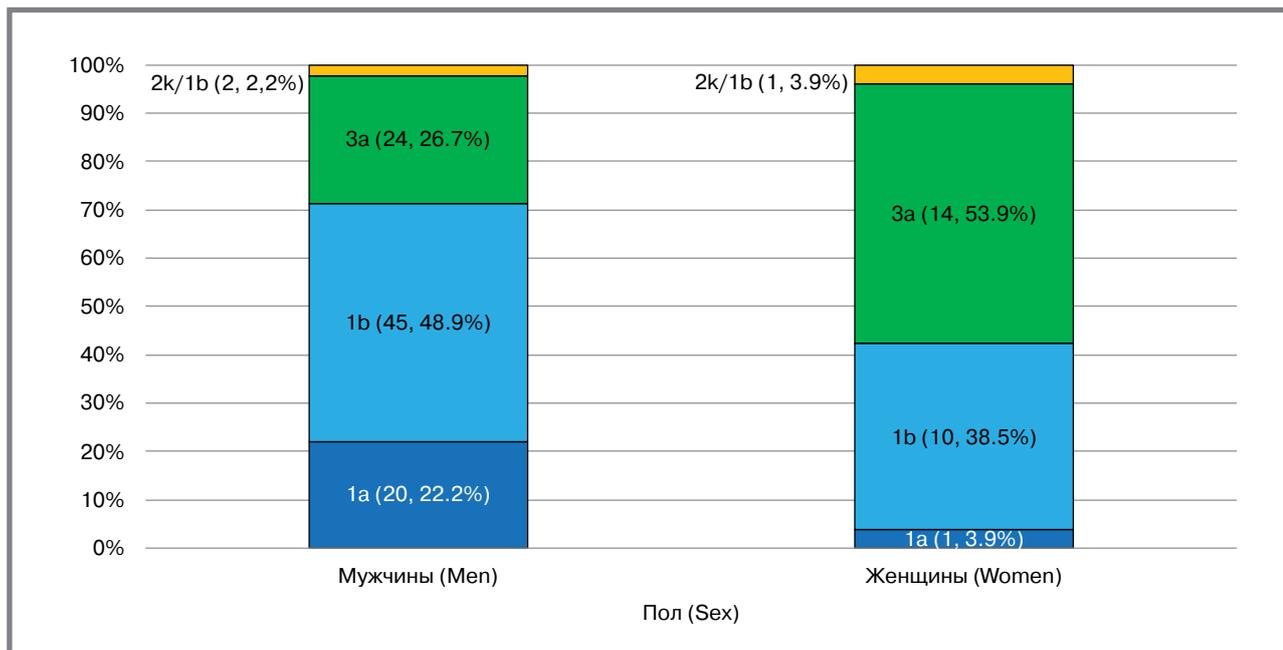
### Результаты

Генотипирование выявленных изолятов ВГС с последующим филогенетическим анализом показало, что преобладающим субтипом ВГС среди пациентов с туберкулезом в Томской области является 1b (47,0%; 95% ДИ: 38,2–56,0), вторым по распространенности является 3a (32,5%; 95% ДИ: 24,7–41,3), наименьшая частота встречаемости

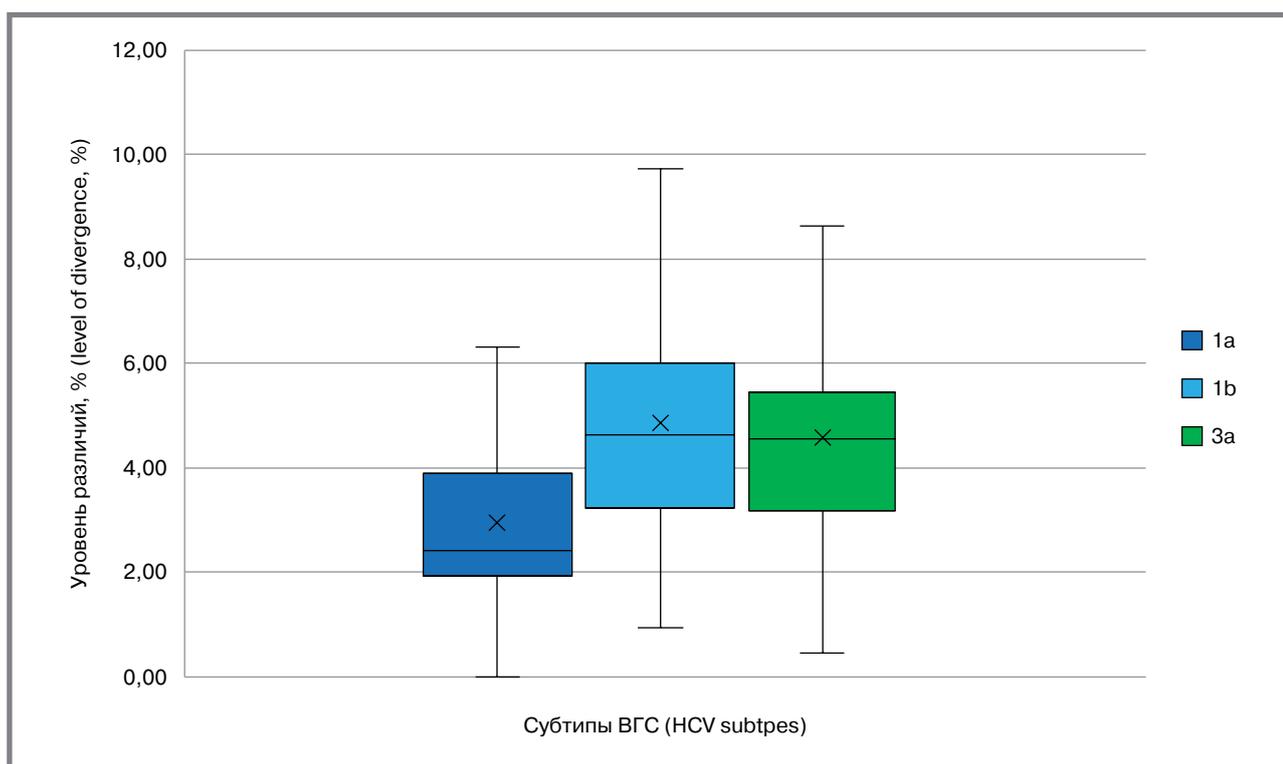
у субтипа 1a (18,0%; 95% ДИ: 12,1–25,8) и рекомбинантной формы 2k/1b (2,5%; 95% ДИ: 0,9–7,2) (рис. 1). Уровень различия нуклеотидных последовательностей выявленных вариантов ВГС между собой находится в пределах 2–6%. Наибольшую генетическую гетерогенность проявляют варианты мажорного субтипа 1b (рис. 2).

Проведенный нами статистический анализ не выявил различий в количестве вирусных частиц ВГС у пациентов, инфицированных разными субтипами (рис. 3). Также не было обнаружено различий в распределении субтипов между четырьмя возрастными группами (младше 36 лет, 36–40, 41–45, старше 45) (рис. 4). Однако необходимо

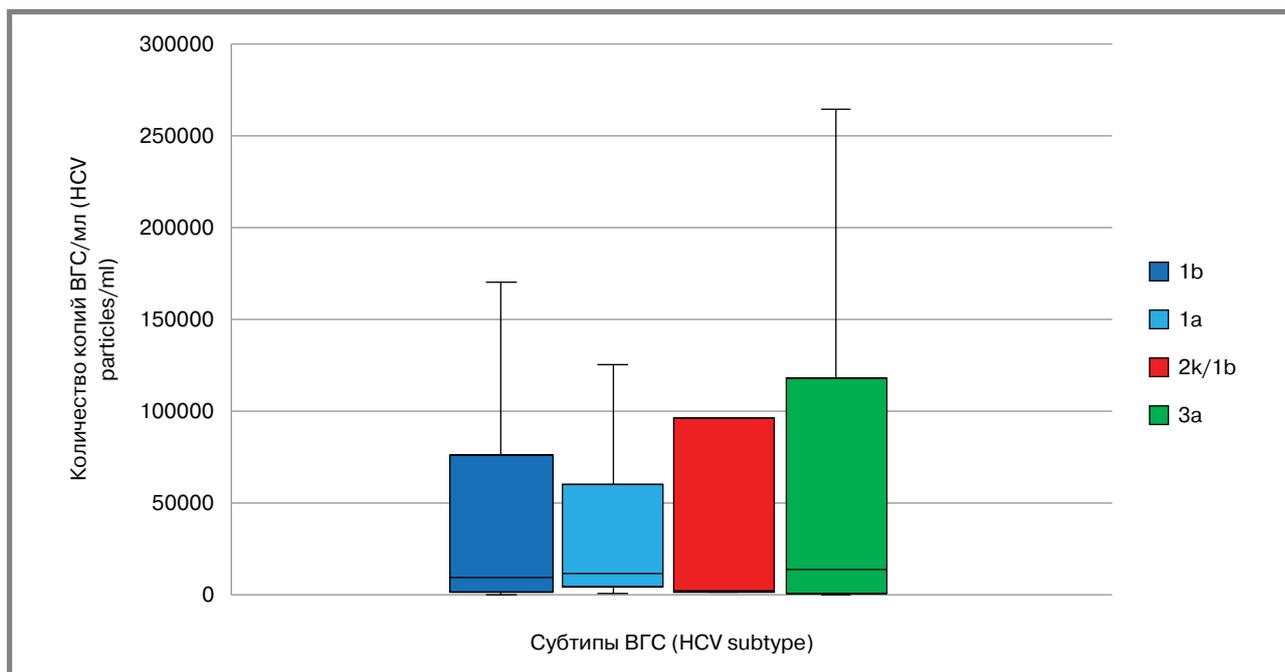
**Рисунок 1. Дендрограмма, построенная методом максимального правдоподобия на основе выровненных нуклеотидных последовательностей фрагмента гена core ВГС длиной около 300 нуклеотидов**  
**Figure 1. Dendrogram constructed by the maximum likelihood method based on aligned nucleotide sequences of fragments of the HCV gene core (~ 300 nt)**



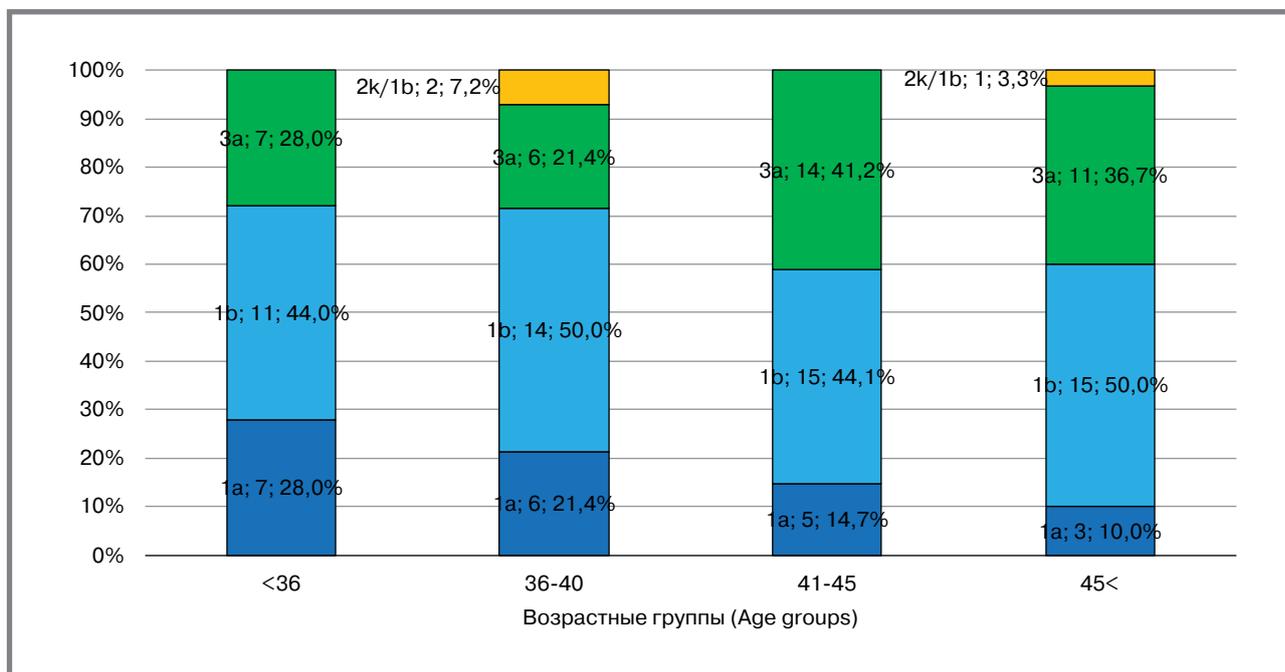
**Рисунок 2. Уровень различия нуклеотидных последовательностей выявленных изолятов ВГС различных субтипов**  
**Figure 2. Level of differences in nucleotide sequences of identified HCV isolates of different subgenotypes**



**Рисунок 3. Вирусная нагрузка ВГС в клиническом материале пациентов, инфицированных туберкулезом, для различных субтипов**  
**Figure 3. HCV viral load in clinical material of patients infected with tuberculosis for various subgenotypes**



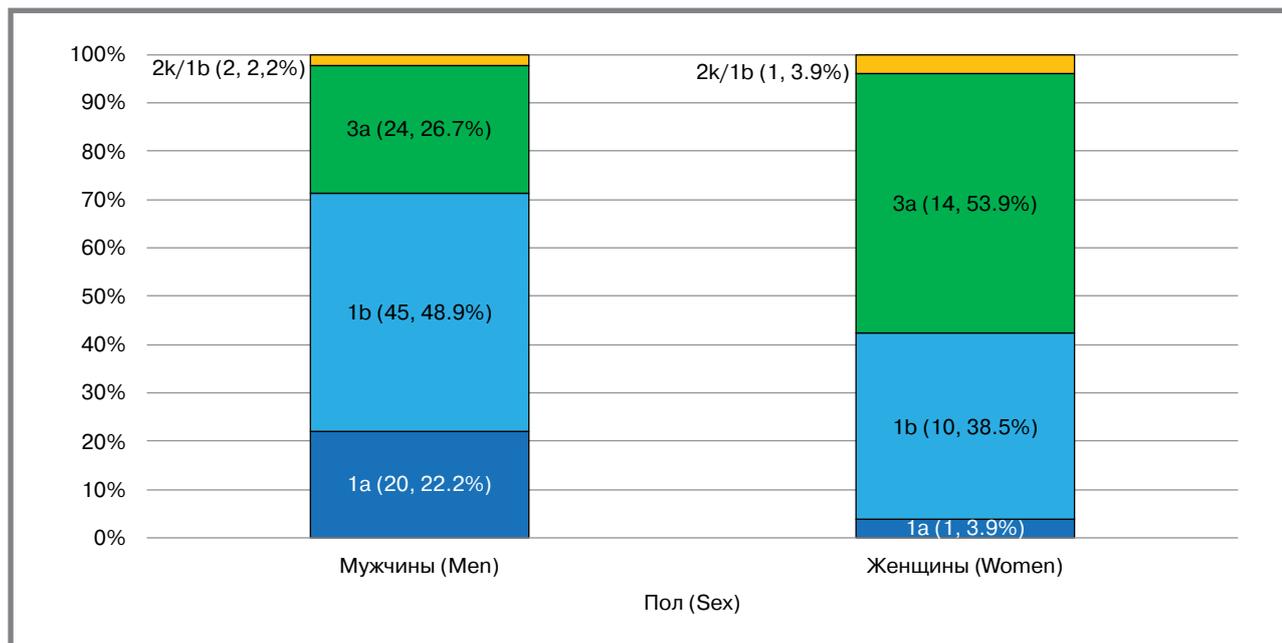
**Рисунок 4. Распределение субтипов ВГС среди пациентов, инфицированных туберкулезом, различных возрастных групп**  
**Figure 4. Distribution of HCV subgenotypes among patients infected with tuberculosis in different age groups**



отметить, что у молодых пациентов доля встречаемости субтипа 1a выше, по сравнению со старшей возрастной группой. Были выявлены достоверные различия ( $\chi^2$  Пирсона = 9,38;  $p = 0,025$ ) в распределении субтипов между обследованными мужчинами и женщинами (рис. 5). У мужчин преобладал субтип 1b, у женщин – субтип 3a и, в отличие от пациентов мужского пола, практически не было субтипа 1a.

В работе также был проведен анализ распространенности изолятов субтипа 1b, несущих аминокислотные мутации в core белке, ассоциированные с лекарственной резистентностью к препаратам интерферона. Показано, что среди выявленных генетических вариантов, относящихся к субтипу 1b, замещение аминокислотного остатка L91M в гене core было обнаружено у 35 изолятов (63,6%; 95% ДИ: 50,4–75,0). Также были установлены замены

**Рисунок 5. Распределение субтипов ВГС среди пациентов, инфицированных туберкулезом, различных полов**  
**Figure 5. Distribution of HCV subgenotypes among patients infected with tuberculosis of different sexes**



в позиции R70Q/H у 19 изолятов (34,6%; 95% ДИ: 23,4–47,7). Обе замены обнаружены у 11 изолятов (20,0%; 95% ДИ: 11,5–32,3).

### Обсуждение

Определение генотипа ВГС имеет огромное значение, так как генотип является важным фактором, определяющим характер течения вирусной инфекции. Показано, что субтип 1b ассоциируется с более агрессивным и тяжелым течением заболевания, которое чаще приводит к развитию ГЦК, чем другие генотипы ВГС. Также описано, что частота перехода инфекции в хроническую форму бывает выше при субтипе 1b [13]. Генотип 3 связывают с более быстрым прогрессированием фиброза печени [14]. Различия в вирусной нагрузке, отражающие активность вирусной репликации, могли бы объяснить разный характер течения инфекционного процесса, однако в нашем исследовании не было выявлено различий в вирусной нагрузке ВГС среди пациентов с разными генотипами.

Определение генотипа ВГС также необходимо при выборе противовирусной терапии. У пациентов, инфицированных генотипом 1 (в большей степени – 1b и в меньшей – 1a), ниже эффективность лечения по схеме интерферон- $\alpha$ /рибавирин, чем у инфицированных генотипами 2 или 3 [15]. Необходимо учитывать, что некоторые противовирусные препараты прямого действия являются генотип-специфичными, и они дешевле, чем пангенотипные, в таком случае определение генотипа позволит сократить расходы на лечение пациентов с гепатитом С [16].

В некоторых работах было показано, что замещение аминокислотных остатков R70Q/H и L91M

в гене *core* субтипа 1b связано с более низкой вероятностью достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) при лечении комбинациями препаратов, содержащими ИФН, сочетание обеих замен значительно снижало вероятность достижения УВО [20,21]. Также эти мутации связаны с высокой частотой развития ГЦК. Проведенный ранее сравнительный анализ изолятов ВГС из России и других географических регионов мира показал, что варианты R70Q/H среди субтипа 1b встречаются в РФ чаще, чем на территории близлежащих европейских стран.

Среди изолятов ВГС был обнаружен рекомбинант 2k/1b. При недостижении пациентом УВО используют ПЦР тест-системы для генотипирования вируса. В подавляющем большинстве случаев выявляют консервативный участок 5'UTR/core [17]. Это может приводить к неправильному генотипированию вируса и определению его к генотипу 2, что может повлечь за собой неправильное назначение противовирусной терапии врачом-инфекционистом.

Актуализация данных по генотипическому разнообразию циркулирующих вариантов ВГС также важна для отслеживания основных путей передачи возбудителя, что позволяет своевременно планировать необходимые санитарно-эпидемиологические мероприятия. Предполагается, что генотипы 1a и 3a связаны с внутривенным употреблением наркотиков. Субтип 1b распространялся от доноров крови при переливании [18]. Субтип 1a в изучаемой группе имел большую распространенность, чем в среднем в популяции [19], что может быть связано с возросшей возможностью путешествовать за границу, в особенности в Европейские страны.

## Original Articles

Среди мужчин и женщин обнаружены различия в распределении субтипов. Можно предполагать, что эти различия обусловлены более рискованным поведением мужчин, инфицирование которых происходит при активной реализации различных путей передач ВГС. Кроме того, как показали результаты анкетирования [12] у мужчины значительно хуже, чем женщины информированы о путях передачи ВГС. В совокупности эти обстоятельства могут быть причиной различий в структуре путей передачи ВГС и, как следствие, частоте определения подтипов ВГС 1b и 3a у мужчин и женщин.

## Заключение

В работе изучено генотипическое разнообразие изолятов ВГС среди лиц, инфицированных ТБ в Томской области: 1b – 47,0%, 3a – 32,5%, 1a – 18,0%, 2k/1b – 2,5%. Не было выявлено статисти-

стически достоверных различий в распределении субтипов ВГС среди различных возрастных групп и вирусной нагрузке среди различных субтипов ВГС. Обнаружены статистически значимые различия в соотношении субтипов среди лиц различных полов.

В 2016 г. ВОЗ приняла «Глобальную стратегию по вирусным гепатитам». Ее основной целью является искоренение гепатитов С и В к 2030 г. Данная стратегия предполагает сокращение случаев инфицирования на 90% и снижение смертности от заболеваний, вызываемых гепатитами, на 65%. Исследование гепатита С среди инфицированных туберкулезом важно для планирования и реализации профилактических мероприятий, а также для выбора наиболее подходящей тактики лечения, способного предотвратить дальнейшую передачу вируса и снизить смертность пациентов от ЦП и ГЦК.

## Литература

- Ballester-Ferré M.P., Martínez F., García-Gimeno N., et al. Miliary tuberculosis infection during hepatitis C treatment with sofosbuvir and ledipasvir plus ribavirin. *World Journal of Hepatology*. 2017. Vol. 9, N3. P. 161–166. doi: 10.4254/wjh.v9.i3.161
- Tuberculosis in Russian Federation [Internet]. World Health Organization. Доступно на: [https://worldhealthorg.shinyapps.io/TBrief/?\\_inputs.\\_entity\\_type=%22country%22&iso2=%22RU%22&sideBarCollapsed=true&sideBarItemExpanded=null](https://worldhealthorg.shinyapps.io/TBrief/?_inputs._entity_type=%22country%22&iso2=%22RU%22&sideBarCollapsed=true&sideBarItemExpanded=null). Ссылка активна на 24 июня 2024.
- Hepatitis C [Internet]. World Health Organization. Доступно на: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>. Ссылка активна на 24 июня 2024.
- Ивашкин В. Т., Чуланов В. П., Мамонова Н. А. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Национального научного общества инфекционистов по диагностике и лечению хронического вирусного гепатита С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023. Т. 33, № 1. С. 84–124. doi: 10.22416/1382-4376-2023-33-1-84-124.
- Соловьев Д. В. Эпидемиологические особенности вирусных гепатитов В и С у больных туберкулезом легких и тактика их профилактики. Дис. канд. мед. наук. Москва; 2012.
- Асратян А. А., Соловьев Д. В., Русакова Е. В. Современная эпидемическая ситуация по заболеваемости вирусными гепатитами и туберкулезом в Москве. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2015. Т. 14, № 3. С. 42–48. doi: 10.31631/2073-3046-2015-14-3-42-48
- Manca C., Tsenova L., Bergtold A., et al. Virulence of a *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolate in mice is determined by failure to induce Th1 type immunity and is associated with induction of IFN- $\alpha$ /beta. *Proceedings of the National Academy of Science USA*. 2001. Vol. 98, N 10. P. 5752–5757. doi: 10.1073/pnas.091096998
- Kempker R.R., Alghamdi W.A., Al-Shaer M.H., et al. A Pharmacology Perspective on Simultaneous Tuberculosis and Hepatitis C Treatment. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019. Vol. 63, N12. P. e01215–e01219. doi: 10.1128/aac.01215-19
- Olaru I.D., Beliz Meier M., Mirzayev F., et al. Global prevalence of hepatitis B or hepatitis C infection among patients with tuberculosis disease: systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine*. 2023. Vol. 58. P. 101938. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101938
- Kim W.S., Lee S.S., Lee C.M., et al. Hepatitis C and not Hepatitis B virus is a risk factor for anti-tuberculosis drug induced liver injury. *BMC Infectious Diseases*. 2016. Vol. 16. P. 50. doi: 10.1186/s12879-016-1344-2
- Ungo J.R., Jones D., Ashkin D., et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998. Vol. 157, N6, Pt 1. P. 1871–1876. doi: 10.1164/ajrccm.157.6.9711039
- Lin S.Y., Chen T.C., Lu P.L., et al. Incidence rates of tuberculosis in chronic hepatitis C infected patients with or without interferon based therapy: a population-based cohort study in Taiwan. *BMC Infectious Diseases*. 2014. Vol. 14, P. 705. doi: 10.1186/s12879-014-0705-y
- Zein N.N. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clinical Microbiology Reviews*. 2000. Vol. 13, N2. P. 223–235. doi: 10.1128/CMR.13.2.223
- Probst A., Dang T., Bochud M., et al. Role of Hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression – a systematic review and meta-analysis. *Journal of Viral Hepatitis*. 2011. Vol. 18, N11. P. 745–759. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01481.x
- Poynard T., Marcellin P., Lee S.S., et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet*. 1998. Vol. 352, N9138. P. 1426–1432. doi: 10.1016/s0140-6736(98)07124-4
- Средневзвешенная стоимость схемы лечения гепатита С составляет 300–400 тыс. рублей. *Фармацевтический Вестник*. Доступно на: <https://pharmvestnik.ru/content/news/Srednevzveshennaya-stoimost-shemy-lecheniya-gepatita-S-sostavlyayet-300-400-tys-rublei.html>. Ссылка активна на 24 июня 2024.
- Акимов И. А., Тимофеев Д. И., Мавзютов А. Р. и др. Выявление циркулирующей рекомбинантной формы RF1\_2k/1b вируса гепатита С в сыворотке крови пациентов методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021. Т. 66, № 2. С. 122–128. doi: 10.51620/0869-2084-2021-66-122-128
- Esteban J.I., Sauleda S., Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *Journal of Hepatology*. 2008. Vol. 48, N1. P. 148–162. doi: 10.1016/j.jhep.2007.07.033
- Pimenov N., Kostyushev D., Komarova S., et al. Epidemiology and Genotype Distribution of Hepatitis C Virus in Russia. *Pathogens*. 2022. Vol. 11, N12. P. 1482. doi: 10.3390/pathogens11121482
- Kichatova V.S., Kyuregyan K.K., Soboleva N.V., et al. Frequency of Interferon-Resistance Conferring Substitutions in Amino Acid Positions 70 and 91 of Core Protein of the Russian HCV 1b Isolates Analyzed in the T-Cell Epitopic Context. *Journal of Immunology Research*. 2018. Vol. 2018. P. 7685371. doi: 10.1155/2018/7685371
- Chida T., Watanabe S., Ohta K., et al. Impact of amino acid substitutions in hepatitis C virus core region on the severe oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*. 2024. Vol. 212. P. 199–206. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.12.014

## References

- Ballester-Ferré M.P., Martínez F., García-Gimeno N., et al. Miliary tuberculosis infection during hepatitis C treatment with sofosbuvir and ledipasvir plus ribavirin. *World Journal of Hepatology*. 2017;9(3):161–166. doi: 10.4254/wjh.v9.i3.161
- Tuberculosis in Russian Federation [Internet]. World Health Organization. Available at: [https://worldhealthorg.shinyapps.io/TBrief/?\\_inputs.\\_entity\\_type=%22country%22&iso2=%22RU%22&sideBarCollapsed=true&sideBarItemExpanded=null](https://worldhealthorg.shinyapps.io/TBrief/?_inputs._entity_type=%22country%22&iso2=%22RU%22&sideBarCollapsed=true&sideBarItemExpanded=null). Accessed: 24 June 2024.
- Hepatitis C [Internet]. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>. Accessed: 24 June 2024.
- Ivashkin V.T., Chulanov V.P., Mamonova N.A., et al. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva po izucheniyu pecheni, Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii, Natsionalnogo nauchnogo obshchestva infektsionistov po diagnostike i lecheniyu khronicheskogo virusnogo gepatita C. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2023;33(1):84–124 (In Russ). doi: 10.22416/1382-4376-2023-33-1-84-124
- Solovov D.V. *Epidemiologicheskie osobennosti virusnykh gepatitov B i C u bolnykh tuberkulezom legkikh m i taktika ikh profilaktiki [dissertation]*. Moscow; 2012. (In Russ).

6. Asratyan A.A., Solovov D.V., Rusakova E.V. *Sovremennaya epidemicheskaya situatsiya po zabolovaemosti virusnymi gepatitami i tuberkulezom v Moskve. Èpidemiologiya i vakcinoprofilaktika.* 2015;14(3):42–48 (In Russ). doi: 10.31631/2073-3046-2015-14-3-42-48
7. Manca C., Tsenova L., Bergtold A., et al. *Virulence of a Mycobacterium tuberculosis clinical isolate in mice is determined by failure to induce Th1 type immunity and is associated with induction of IFN- $\alpha$ /beta.* *Proceedings of the National Academy of Science USA.* 2001;98(10):5752–5757. doi: 10.1073/pnas.091096998
8. Kempker R.R., Alghamdi W.A., Al-Shaer M.H., et al. *A Pharmacology Perspective on Simultaneous Tuberculosis and Hepatitis C Treatment.* *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2019;63(12):e01215–e01219. doi: 10.1128/aac.01215-19
9. Olaru I.D., Beliz Meier M., Mirzayev F., et al. *Global prevalence of hepatitis B or hepatitis C infection among patients with tuberculosis disease: systematic review and meta-analysis.* *Clinical Medicine.* 2023;58:101938. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101938
10. Kim W.S., Lee S.S., Lee C.M., et al. *Hepatitis C and not Hepatitis B virus is a risk factor for anti-tuberculosis drug induced liver injury.* *BMC Infectious Diseases.* 2016;16:50. doi: 10.1186/s12879-016-1344-2
11. Ungo J.R., Jones D., Ashkin D., et al. *Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus.* *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 1998;157(6 Pt 1):1871–1876. doi: 10.1164/ajrccm.157.6.9711039
12. Lin S.Y., Chen T.C., Lu P.L., et al. *Incidence rates of tuberculosis in chronic hepatitis C infected patients with or without interferon based therapy: a population-based cohort study in Taiwan.* *BMC Infectious Diseases.* 2014;14:705. doi: 10.1186/s12879-014-0705-y
13. Zein N.N. *Clinical significance of hepatitis C virus genotypes.* *Clinical Microbiology Reviews.* 2000;13(2):223–235. doi: 10.1128/CMR.13.2.223
14. Probst A., Dang T., Bochud M., et al. *Role of Hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression – a systematic review and meta-analysis.* *Journal of Viral Hepatitis.* 2011;18(11):745–759. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01481.x
15. Poynard T., Marcellin P., Lee S.S., et al. *Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus.* *International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). Lancet.* 1998;352(9138):1426–1432. doi: 10.1016/s0140-6736(98)07124-4
16. *Srednevzshennaya stoimost skhemy lecheniya gepatita S sostavlyayet 300–400 tys. rublei [Internet]. Farmatsevticheskii Vestnik.* Available at: <https://pharmvestnik.ru/content/news/Srednevzshennaya-stoimost-shemy-lecheniya-hepatita-S-sostavlyayet-300-400-tys-rublei.html>. Accessed: 24 June 2024.
17. Akimov I.A., Timofeev D.I., Mavzyutov A.R., et al. *Vyyavlenie tsirkuliruyushchei rekombinantnoi formy RF1\_2k/1b virusa gepatita C v syvorotke krovi patsientov metodom OT-PCR v rezhime realnogo vremeni. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2021;66(2):122–128. (In Russ). doi: 10.51620/0869-2084-2021-66-122-128
18. Esteban J.I., Sauleda S., Quer J. *The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe.* *Journal of Hepatology.* 2008;48(1):148–162. doi: 10.1016/j.jhep.2007.07.033
19. Pimenov N., Kostyushov D., Komarova S., et al. *Epidemiology and Genotype Distribution of Hepatitis C Virus in Russia.* *Pathogens.* 2022;11(12):1482. doi: 10.3390/pathogens11121482
20. Kichatova V.S., Kyuregyan K.K., Soboleva N.V., et al. *Frequency of Interferon-Resistance Conferring Substitutions in Amino Acid Positions 70 and 91 of Core Protein of the Russian HCV 1b Isolates Analyzed in the T-Cell Epitopic Context.* *Journal of Immunology Research.* 2018;2018:7685371. doi: 10.1155/2018/7685371
21. Chida T., Watanabe S., Ohta K., et al. *Impact of amino acid substitutions in hepatitis C virus core region on the severe oxidative stress.* *Free Radical Biology and Medicine.* 2024;212:199–206. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.12.014

## Об авторах

- **Кирилл Андреевич Свирин** – младший научный сотрудник, ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. +7 (913) 107-60-67, svirin\_ka@vector.nsc.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9083-1649>.
- **Оксана Геннадьевна Половкова** – врач КЛД, ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр». +7 (960) 977-98-06, o\_iwanowa@mail.ru. <https://orcid.org/0009-0009-2215-9032>.
- **Елена Сергеевна Федорова** – врач КЛД, ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр». +7 (913) 770-73-20, e26015056@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0009-1829-0142>.
- **Михаил Николаевич Камалов** – врач, ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр». +7 (923) 409-10-00, kamalovmn@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0009-1788-4571>.
- **Алина Сергеевна Железнова** – стажер-исследователь, ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. +7 (953) 878-14-66, zheleznova\_as@vector.nsc.ru. <https://orcid.org/0009-0006-1252-9616>.
- **Михаил Юрьевич Карташов** – старший научный сотрудник, ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. +7 (923) 419-31-92, kartashov\_myu@vector.nsc.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7857-6822>.

Поступила: 28.06.2024. Принята к печати: 20.10.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Kirill A. Svirin** – State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR, Koltsovo, Russia. +7 (913) 107-60-67, svirin\_ka@vector.nsc.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9083-1649>.
- **Oksana G. Polovkova** – Tomsk Phthisiopulmonological Medical Center, Tomsk, Russia. +7 (960) 977-98-06, o\_iwanowa@mail.ru. <https://orcid.org/0009-0009-2215-9032>.
- **Elena S. Fedorova** – Tomsk Phthisiopulmonological Medical Center, Tomsk, Russia. +7 (913) 770-73-20, e26015056@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0009-1829-0142>.
- **Mikhail N. Kamalov** – Tomsk Phthisiopulmonological Medical Center, Tomsk, Russia. +7 (923) 409-10-00, kamalovmn@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0009-1788-4571>.
- **Alina S. Zheleznova** – State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR, Koltsovo, Russia. +7 (953) 878-14-66, zheleznova\_as@vector.nsc.ru. <https://orcid.org/0009-0006-1252-9616>.
- **Mikhail Yu. Kartashov** – State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR, Koltsovo, Russia. +7 (923) 419-31-92, kartashov\_myu@vector.nsc.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7857-6822>.

Received: 28.06.2024. Accepted: 20.10.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.